

DIE WIRKUNG VON DIURETICA
BEI ADRENALEKTOMIERTEN RATTEN

J. Lönnecke

Mainz 1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554416_0075

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MAINZ

(Direktor: Professor Dr. med. G. KUSCHINSKY)

DIE WIRKUNG VON DIURETICA
BEI ADRENALEKTOMIERTEN RATTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

IRMGARD LÖNNECKE

1959



Referent: Prof. Dr. G. Kuschinsky

Dekan: Prof. Dr. H. Leicher

Datum des Diploms 13. Feb. 1960

EINLEITUNG

Diuretica sind Mittel, die die renale Wasser- und Natriumionen-Ausscheidung steigern. Die Nebennierenrinde sezerniert andererseits eine Gruppe von Substanzen, die aldosteronartigen Corticosteroide, deren Wirkung in einer Hemmung der renalen Natrium-Ausscheidung besteht. Der Erfolg der Nebennieren-Exstirpation manifestiert sich - allerdings nur unter ganz bestimmten Bedingungen (PETERS 1959 a) - in einer Steigerung der Na^+ - und manchmal auch der Wasserausscheidung. Es schien daher von Interesse zu untersuchen, in welcher Richtung und in welchem Ausmaß der Ausfall der Nebennierenrinden-Inkretion die Wirkung von Diuretica verändert, um dadurch mögliche Beziehungen zwischen der Wirkung und dem Angriffspunkt der Diuretica und der Nebennierenrinden-Hormone zu erkennen.

Versuche über den Einfluß einzelner Diuretica auf die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung nach Ausfall der Nebennieren-Hormone durch doppel-seitige Adrenalektomie wurden bei Ratten sowie bei Hunden verschiedentlich durchgeführt; ähnliche Untersuchungen sind ebenfalls bei Patienten, die an einer Nebenniereninsuffizienz erkrankt waren, bekannt.

Von der Gruppe der Diuretica, die ihre Wirksamkeit durch Hemmung der Carbanhydraseaktivität entfalten, ist dabei nur Acetazolamid untersucht worden.

MADSON (1953) berichtete, daß Acetazolamid beim adrenalektomierten Hund dieselbe Wirkung auf die renale Elektrolytausscheidung hatte wie beim normalen Hund, bei dem ein Anstieg der Natriurese und Kaliurese, eine verminderte Ammoniumionen- sowie eine unveränderte Chlorid-Ausscheidung festgestellt wurden. Diese Ergebnisse führten zu der Deutung, daß die Carbanhydrase unabhängig von den Nebennieren-Hormonen wirksam ist, und daß Acetazolamid einen direkten Einfluß auf die Niere ausübt.

EISEN (1954) untersuchte an adrenalektomierten Ratten nach Behandlung mit Acetazolamid die Na^+ - und K^+ -Ausscheidung im Harn und fand eine stark erhöhte Natriurese, die die Werte bei den normalen Kontrolltieren erreichte, während die Kaliurese beträchtlich verringert war.

OLEWINE und PERLMUTT (1957) bestätigten in ihren Versuchen bei adrenalektomierten Ratten im Anschluß an eine Wassergabe (5 % des Körpergewichtes i. p.) nach Acetazolamid-Zufuhr eine gegenüber den intakten Kontrolltieren abgeschwächte K^+ -Ausscheidung. Gleichzeitig war die Wasserdurese nebennieren-

loser mit Acetazolamid behandelten Ratten weniger gesteigert als diejenige normaler behandelten Kontrolltiere; die natriuretische Acetazolamid-Wirkung übertraf unter diesen Bedingungen nach der Adrenalectomie die Wirkung bei den Kontrolltieren. Auf Grund dieser Befunde nahmen die Untersucher an, daß der Na^+ - K^+ - Austauschmechanismus bei Ausfall der Nebennierenrinden-Hormone gestört ist und die Tubulusepithelien die Fähigkeit verlieren, Kalium in normaler Weise auszuscheiden.

NATZSCHKA (1958) erhielt bei adrenalectomierten Ratten unter Acetazolamid nach oraler Gabe von 15 ml isotonischer Na Cl-Lösung ähnliche Ergebnisse.

HAMWI und BROWN (1956) berichteten über die Wirkung von Acetazolamid bei Patienten mit Addisonscher Krankheit, bei denen nach der Behandlung mit Acetazolamid eine erhöhte Wasser-, Na^+ -, K^+ - und Cl^- -Ausscheidung vorlag, die annähernd ebenso stark ausgeprägt war wie bei gesunden Individuen.

Alle diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Meinung von PITTS (1952), daß keine renale Funktion der normalen Ratte nach der Adrenalectomie vollständig aufgehoben sei, sondern vielmehr die Nebennierenrinden-Inkretion mehr einen stimulierenden Einfluß auf den Elektrolytaustausch in den Tubuli ausüben würde. Der exakte Wirkungsmechanismus der Nebennierenrinden-Hormone blieb unbekannt; die Lokalisation ihrer Einwirkung wurde aber in den distalen Tubulus verlegt und damit an die gleiche Stelle, an der auch die Carbanhydrase zur Wirkung gelangen sollte.

Mit Quecksilber-Diuretica wurden nur wenige Versuche ausgeführt.

RUBACKY, MORGAN und HOWELL (1954) erhielten nach s. c. Injektion von Mercaptomerin-Natrium im Anschluß an einen Wasserstoß (per os) bei adrenalectomierten Ratten im Gegensatz zu den intakten Tieren keine Steigerung des Harnvolumen.

Untersuchungen über die Wirkung von Oxytocin auf die renale Wasserausscheidung bei adrenalectomierten Ratten nach einer mäßigen Wassergabe wurden erstmals von CROXATTO, ROSAS, ZAMORANO und GONZALEZ (1956) ausgeführt und ergaben eine vollständige Aufhebung der diuretischen Wirkung, die ebenfalls in den Versuchen von PETERS (1959 c) bei nebennierenlosen Ratten im Durstzustand bestätigt wurde. Nach einem Wasserstoß wirkte Oxytocin dagegen bei adrenalectomierten Ratten ausgeprägt natriuretisch und chloruretisch (PETERS 1959 c).

METHODIK

Männliche und weibliche Ratten in ungefähr gleicher Anzahl im Gewicht von 150 - 250 g wurden in Äthernarkose zweizeitig im Abstand einer Woche adrenalectomiert und erhielten vom Tag der 1. Operation an ständig 1 % Na Cl-Lösung ad libitum als Trinkflüssigkeit unter Beibehaltung der Fütterung mit Latz-Rattenkuchen. Als Kontrolltiere dienten Ratten von gleichem Gewicht, die jeweils zum selben Zeitpunkt in Äthernarkose scheinoperiert und unter den gleichen Bedingungen wie die adrenalectomierten Tiere gehalten wurden. Die zugeteilte Anzahl der Rattenkuchen wurde bei diesen scheinoperierten Kontrolltieren aus dem Verbrauch bei den nebennierenlosen Ratten berechnet (Paarfütterung). Alle Versuche wurden in einem Raum mit konstanter Temperatur von $28 \pm 2^{\circ} \text{C}$ ausgeführt.

Vorversuch zur Prüfung der Vollständigkeit der Adrenalectomie:

Am 7. und 8. Tag nach Entfernung der 2. Nebenniere wurde ein Wasserdurese-Versuch durchgeführt. Die adrenalectomierten Ratten hungerten 10 Stunden vorher, anschließend erhielten sie im Abstand von 10 Min. zuerst 7 ml und dann 5 ml Wasser mit der Magensonde. Von der 1. Wassergabe ab wurde in einem Zeitraum von 150 Min. der Harn gesammelt. Alle Ratten, die mehr als 5,0 ml Harn während dieser 2 1/2 Stunden ausgeschieden hatten, wurden von weiteren Versuchen als möglicherweise unvollständig adrenalectomiert ausgeschlossen (bis zu 15 % der adrenalectomierten Tiere). Gleichzeitig wurden auch die scheinoperierten Kontrolltiere an die Diuresekäfige gewöhnt. Bei den adrenalectomierten Ratten, die für 2 Versuche verwandt wurden, wurde jeweils 4 Tage vor dem 2. Versuch der Wasserdurese-Versuch wiederholt, um eine mögliche Hypertrophie von Nebennierengewebe auszuschließen.

Versuch: Ein Hauptversuch setzte sich immer aus 2 Teilversuchen zusammen, die im Abstand von 4 bis 8 Tagen durchgeführt wurden. Für einen Hauptversuch wurden jeweils 31 bzw. 40 vollständig adrenalectomierte Ratten sowie die gleiche Anzahl scheinoperierter Kontrolltiere verwandt; beide Gruppen bestanden annähernd zur Hälfte aus Männchen, zur Hälfte aus Weibchen. Alle Ratten erhielten 10 Std. vor Versuchsbeginn statt der 1 % Na Cl-Lösung, die zur Lebensaufrechterhaltung der nebennierenlosen Tiere nötig war, Wasser als Trinkflüssigkeit; während des gesamten Versuches wurden weder Flüssig-

keit noch Nahrung gegeben. Vor der Injektion der Diuretica wurde die Harnblase durch Druck entleert, dann wurden die Ratten in Diuresekäfige gesetzt. Das Harnvolumen wurde stündlich abgelesen und der Harn von Beginn des Versuches bis zur 3. Std. sowie von der 4. bis einschl. 9. Std. nach der Injektion getrennt gesammelt.

Die Diuretica, die untersucht wurden, sind in drei Gruppen zu gliedern: In die Gruppe der Carbanhydrase - Hemmer gehören:

Acetazolamid¹; 2-Acetyl-amino - 1,3,4 - thiadiazol - 5 - sulfonamid (Diamox),

Methazolamid¹; 2-Acetyl-imino - N - methyl - 2 - 1,3,4 - thiadiazolin - 5 - sulfonamid (Neptazan),

Nirexon²; Diphenylmethan - 4,4 - disulfonamid.

Es wurden jeweils 20 u. 50 mg/kg dieser Pharmaka in je 2,0 ml/kg destilliertem Wasser unter Zusatz von Natronlauge (1 g Diureticum + 7,2 ml n Na OH) gelöst und intravenös injiziert. Die Lösungen der Carbanhydrase - Hemmer waren stark alkalisch. Als Vergleichslösungen dienten 2,0 ml/kg 0,9 % Na Cl-Lösung sowie eine Pufferlösung von gleichem pH-Wert wie das Diureticum. Der pH-Wert der Pufferlösung, die nach CLARK und LUBS hergestellt wurde, betrug für den Acetazolamid-Versuch 9,1, für den Neptazan- und Nirexon-Versuch 10,0.

Als Quecksilber-Diuretica wurden Mersalyl³ (Salyrgan) und Chlormerodrin³ (Neohydrin; 3-Chlor-mercuri-2-methoxy-propyl-harnstoff) in einer Dosierung von 2 mg und 5 mg Hg/kg in je 2,0 ml/kg destilliertem Wasser gelöst und langsam i. v. gespritzt (Injektionsdauer 1 1/2 Min.).

In die letzte Gruppe der hier untersuchten Diuretica gehört das Hypophysenhinterlappen-Hormon Oxytocin. Die Ratten erhielten entweder synthe-

-
- 1 Für die Überlassung von Diamox- und Neptazan-Reinsubstanz danke ich der Firma Lederle, München.
 - 2 Ich danke der Firma Bayer für die Überlassung von Nirexon-Reinsubstanz.
 - 3 Ich danke der Firma Hoechst für Überlassung von Salyrgan-Reinsubstanz und der Firma Kali-Chemie für Chlormerodrin-Substanz.

tisches Oxytocin¹ (Syntocinon) in einer Dosierung von 500 mE/kg bzw. 1000 mE/kg in 2,0 ml/kg destilliertem Wasser oder als Kontrollösung 0,9 % Na Cl s.c.

Die gesammelte Harnmenge wurde auf mindestens 4 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Bestimmt wurden:

- 1.) die Harnmenge;
- 2.) die Konzentration von Na^+ und K^+ mit dem Flammenphotometer, Zusatz zum Beckmann - DU - Spektrophotometer;
- 3.) die Chlorid-Konzentration, merkurimetrisch nach der Methode von KUSCHINSKY und LANGECKER;
- 4.) die Ammoniak-Konzentration nach der Diffusionsmethode von CONWAY in der Modifikation von STEINITZ;
- 5.) die Titrationsacidität nach der Methode von HENDERSON und PALMER.

Aus der Konzentration, dem Harnvolumen und dem Körpergewicht wurden die Ausscheidungen in $\mu\text{l/kg.min}$ bzw. $\mu\text{Aeq/kg.min}$ berechnet.

Die statistische Berechnung von Mittelwerten ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) und Signifikanzen der Unterschiede zweier Mittelwerte (* = $P < 0,05$, ** = $P < 0,01$, *** = $P < 0,001$) erfolgte nach SNEDECOR.

Die Versuche wurden von Februar 1957 bis März 1958 durchgeführt.

1 Für die Überlassung von Syntocinon danke ich der Firma Sandoz, Nürnberg.

ERGEBNISSE

Acetazolamid 20 mg/kg i.v. bewirkte bei den adrenaletomierten Ratten wie auch bei den scheinoperierten Kontrolltieren in der 1. bis 3. Std. nach Versuchsbeginn eine annähernd in gleichem Ausmaß erheblich gesteigerte Harn- und Natrium-Ausscheidung. Acetazolamid 50 mg/kg erhöhte die Wasser- und Na^+ -Ausscheidung über die Werte der Dosis von 20 mg/kg hinaus. (Abb. 1)

Im Vergleich zu den Kontrollratten wurde die kaliuretische Wirkung von Acetazolamid bei den nebennierenlosen Tieren gehemmt: die Dosis von 20 mg/kg war nach Adrenaletomie völlig unwirksam, während Acetazolamid 50 mg/kg eine mäßige, gerade signifikante Erhöhung der Kalium-Ausscheidung bewirkte. (Abb. 1)

Die Chlorid-Ausscheidung war bei den adrenaletomierten Ratten wie auch bei den scheinoperierten Kontrolltieren nach Acetazolamid nicht signifikant verändert. (Abb. 1)

Die Ammoniumionen-Ausscheidung wurde nach Adrenaletomie in gleichem Maße wie nach der Scheinoperation bei Zufuhr von Acetazolamid 20 mg/kg und 50 mg/kg vermindert. (Tab. 1)

Die renale Säureausscheidung war bei den nebennierenlosen Ratten wie auch bei den Kontrolltieren nach Acetazolamid-Zufuhr gehemmt. Die Hemmung der H^+ -Ausscheidung war bei der Dosis von 20 mg/kg nach Adrenaletomie abgeschwächt und ergab damit einen signifikanten Unterschied der Werte gegenüber denjenigen der scheinoperierten Ratten. (Tab. 2)

Die Wirkungsdauer von Acetazolamid erstreckte sich nur über die ersten 3 Std. nach Versuchsbeginn. Von der 4. bis 9. Std. nach der Injektion wurden weder bei den adrenaletomierten Ratten noch bei den Kontrolltieren Veränderungen im Harnvolumen sowie in der Elektrolytausscheidung festgestellt. Eine gleiche Wirkungsdauer hatten ebenfalls die beiden anderen Carbanhydrase-Hemmer Methazolamid und Nirexon. Auch bei diesen Diuretica wurden deshalb die Ergebnisse der Harnsammlung nur von der 1. bis 3. Std. nach Versuchsbeginn angegeben.

Bei den Versuchen mit Methazolamid ergab sich im Gegensatz zur Acetazolamid-Behandlung ein verändertes Verhalten der adrenaletomierten Ratten, das sich besonders in der Wasser- und Na^+ -Ausscheidung bemerkbar machte.

Während die Wasser- und Natrium-Ausscheidung der scheinoperierten Kontrolltiere nach Methazolamid 20 und 50 mg/kg i.v. Werte erreichten, die über diejenigen nach Acetazolamid-Zufuhr hinausgingen, resultierten bei den adrenaletomierten Tieren ebenfalls signifikante Steigerungen der Natrium- und Wasser-Ausscheidung, die aber im Vergleich zu den Kontrollratten erheblich herabgesetzt waren. (Abb. 2)

Ebenso - und damit analog zu Acetazolamid 50 mg/kg - verhielt sich die Kaliurese nebennierenloser Ratten nach Methazolamid 50 mg/kg: Die K^+ -Ausscheidung war signifikant erhöht, die kaliuretische Wirkung war aber dennoch gegenüber den scheinoperierten Kontrolltieren deutlich gehemmt. Methazolamid 20 mg/kg zeigte nach Adrenalectomie keinen Einfluß auf die Kalium-Ausscheidung. (Abb. 2)

Die Chlorid-Ausscheidung wurde durch Methazolamid nicht verändert. (Abb. 2)

Die renale Ammoniumionen-Sekretion verhielt sich nach Methazolamid ähnlich wie nach Acetazolamid. Die NH_4^+ -Ausscheidung nebennierenloser Tiere, die schon vor der Gabe eines Diureticum gegenüber unbehandelten scheinoperierten Kontrollratten gehemmt war, wurde durch Methazolamid 20 und 50 mg/kg weiterhin herabgesetzt. (Tab. 3)

Die Säureausscheidung war nach beiden Methazolamid-Dosen bei den adrenaletomierten Ratten erheblich weniger gehemmt als bei den Kontrolltieren. (Tab. 4)

Nirexon bewirkte nach Adrenalectomie annähernd die gleiche Mehrausscheidung von Harn wie Methazolamid, während die Steigerung der Harnmenge bei den Kontrolltieren etwas unter den Methazolamid-Werten lag. Durch den Ausfall der Nebennieren-Hormone wurde also die Wirkung von Nirexon auf die Wasser-Ausscheidung ebenso gehemmt wie diejenige von Methazolamid. (Abb. 3)

Die Natrium-Ausscheidung schien bei den adrenaletomierten Ratten nach Nirexon 20 und 50 mg/kg im Vergleich zu den Kontrolltieren verringert zu sein; die Mittelwerte waren aber nicht signifikant unterschieden. (Abb. 3)

Die Kalium-Ausscheidung verhielt sich nach Nirexon ähnlich wie nach Methazolamid und Acetazolamid. Während bei den Kontrolltieren eine ausgeprägte Mehrausscheidung von Kalium nach Nirexon 20 und 50 mg/kg fest-

stellbar war, wurde nach Ausfall der Nebennieren-Hormone die kaliuretische Wirkung von Nirexon 20 mg/kg vollständig aufgehoben, dagegen von Nirexon 50 mg/kg nur abgeschwächt. (Abb. 3)

Nirexon veränderte die Chlorid-Ausscheidung nicht. (Abb. 3)

Die Ammoniumionen-Ausscheidung war nach Nirexon in gleichem Sinn und annähernd in gleichem Ausmaß herabgesetzt wie nach Methazolamid und Acetazolamid. Die Adrenalectomie hatte also auf die Hemmung der NH_4^+ -Ausscheidung keinen deutlichen Einfluß. (Tab. 5)

Nirexon 20 und 50 mg/kg hemmte nach Ausfall der Nebennieren-Inkretion die Säureausscheidung erheblich weniger als bei den scheinoperierten Kontrolltieren. (Tab. 6)

Die Versuche mit den Quecksilber-Diuretica Chlormerodrin und Mersalyl bestätigten (BRUNNER 1959), daß nur die Dosis von 5,0 mg Hg/kg i.v. in der 1. bis 3. Std. sowie in der 4. bis 9. Std. eine Veränderung der Harnmenge und Harnzusammensetzung bewirkte, während die Dosis von 2,0 mg Hg/kg bis zur 9. Std. nach der Injektion keine Wirkung zeigte.

Chlormerodrin 5 mg Hg/kg führte in der 1. bis 2. Stunde nach der i.v. Injektion zu einer mäßig starken Haematurie, die sich gleichermaßen bei etwa der Hälfte der behandelten Tiere sowohl bei den adrenalectomierten Ratten wie auch den scheinoperierten Kontrolltieren bemerkbar machte. Alle nebennierenlosen Ratten mit Haematurie (6 Ratten von 11) überlebten zwar den Versuch selbst, starben aber innerhalb der folgenden 3 Tage nach dem Versuch, während sich die Kontrolltiere erholten.

Mersalyl 5 mg Hg/kg erwies sich als sehr viel toxischer für die adrenalectomierten Ratten: von 14 Tieren starben 6 während des Versuches (keine Haematurie vorher), weitere 6 Ratten zeigten eine Haematurie. Von den scheinoperierten Ratten hatten etwa die Hälfte eine Haematurie. Alle Tiere mit Haematurie erholten sich aber von den Folgen der Mersalyl-Injektion.

Chlormerodrin 5 mg Hg/kg i.v. bewirkte bei den scheinoperierten Kontrolltieren in der 1. bis 3. Std. und in der 4. bis 9. Std. nach Versuchsbeginn eine signifikante Erhöhung der Wasser-, Natrium- und Kalium-Ausscheidung. Die diuretische, natriuretische und kaliuretische Wirkung von Chlormerodrin war nach der Adrenalectomie in beiden Harnsammelungsperioden vollständig aufgehoben. (Abb. 4)

Die Chlorid-Ausscheidung wurde durch Chlormerodrin nicht verändert. (Abb. 4)

Die Ammoniumionen-Sekretion der nebennierenlosen Ratten wurde in beiden Harnsammelperioden unter dem Einfluß von Chlormerodrin herabgesetzt und verhielt sich damit ähnlich wie bei den Kontrolltieren. (Tab. 7)

Die renale Säureausscheidung wurde durch Chlormerodrin sowohl nach Adrenalektomie als auch nach Scheinoperation nur in der 1. bis 3. Std. gehemmt (Tab. 8), während sie in der 4. bis 9. Std. unbeeinflußt blieb, und daher die Werte für die 2. Harnsammelperiode nicht näher angeführt wurden.

Die diuretische Wirkung von Mersalyl 5 mg Hg/kg i. v. war bei den adrenaletomierten Ratten in der 1. bis 3. Std. nach der Injektion zwar gerade signifikant, jedoch im Vergleich zu den scheinoperierten Kontrolltieren abgeschwächt (Tab. 9) und in der 4. bis 9. Std. vollständig aufgehoben.

Die Na^+ -Ausscheidung wurde bei den scheinoperierten Ratten nicht eindeutig, bei den nebennierenlosen Tieren sicher nicht durch Mersalyl gesteigert. Mersalyl beeinflusste die Kaliurese und Chlorurese weder nach Adrenalektomie noch nach Scheinoperation. Da die betreffenden Werte sich nicht signifikant unterschieden, wurden sie hier nicht angegeben.

Die NH_4^+ -Ausscheidung war bei den adrenaletomierten Ratten in der 1. bis 3. Std. nicht verändert, senkte sich aber erheblich in der 4. bis 9. Std. nach Injektion von Mersalyl, während bei den Kontrolltieren im Verlauf des gesamten Versuches keine Veränderungen feststellbar waren. (Tab. 10) Mersalyl bewirkte nach Adrenalektomie keine Änderung der Säureausscheidung; bei den scheinoperierten Kontrolltieren war eine signifikant gesteigerte Säureausscheidung nur in der 4. bis 9. Std. ausgeprägt. (Tab. 11)

Versuche mit dem Hypophysenhinterlappenhormon Oxytocin (Syntocinon) ergaben nach Adrenalektomie sowie nach Scheinoperation eine Wirkungsdauer von höchstens 3 Std. Oxytocin 500 u. 1000 mE/kg hatte bei Ausfall der Nebennieren-Inkretion keine Wirkung auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung, während bei den scheinoperierten Kontrollratten signifikante Steigerungen in der Wasser- und Na^+ -Ausscheidung auftraten. (Abb. 5)

Die renale Ammoniumionen-Sekretion sowie die Säureausscheidung wurden weder nach Adrenalektomie noch nach Scheinoperation durch Oxytocin beeinflusst.

DISKUSSION

Die dargestellten Veränderungen der Wirkungen der Diuretica auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung bei den adrenaletomierten Ratten sind wohl ausschließlich als Folgen des Ausfalls der Nebennieren-Hormone selbst bedingt und nicht als Sekundärfolgen von Veränderungen des Na^+ -Bestandes des Organismus anzusehen. Durch regelmäßige Gaben von 1 % Na Cl-Lösung als Trinkflüssigkeit ist das Salzgleichgewicht nebennierenloser Ratten nicht gestört (PETERS 1959 a, b). Da die unbehandelten adrenaletomierten Ratten während der Versuchsperiode nicht mehr Natrium ausschieden als die scheinoperierten Kontrolltiere, darf angenommen werden, daß sie auch vor dem eigentlichen Versuch während der zehnstündigen partiellen Salzkarenz keine wesentlichen Na^+ -Verluste erlitten hatten.

Acetazolamid bewirkte nach Adrenaletomie außer der abgeschwächten Kaliurese und der weniger gehemmten Säureausscheidung bei der Dosis von 50 mg/kg keine weiteren von den scheinoperierten Kontrolltieren abweichenden Wasser- und Elektrolytausscheidungen. Die von OLEWINE und PERLMUTT (1958) und weiterhin von NATZSCHKA (1959) in ihren Versuchen angeführte etwas herabgesetzte Wasserausscheidung bei adrenaletomierten Ratten läßt sich auf die veränderten Versuchsbedingungen (vorheriger Wasserstoß bzw. Gabe von isotonischer Na Cl-Lösung) zurückführen. Beide Untersucher konnten unter diesen Bedingungen durch Zufuhr von Glukokorticoiden den Wirkungsverlust von Acetazolamid auf die Wasserausscheidung aufheben und durch Gaben von Mineralocorticoiden eine Normalisierung der abgeschwächten kaliuretischen Wirkung erzielen.

Die kaliuretische Wirkung der zwei anderen als Carbanhydrase-Hemmer bekannten Diuretica Methazolamid und Nirexon war bei den adrenaletomierten Ratten ebenso wie nach Acetazolamid-Gaben herabgesetzt. Besonders auffällig war aber die gleichzeitige Hemmung der diuretischen und bei Methazolamid auch der natriuretischen Wirkung durch die Adrenaletomie. Ein Vergleich der chemischen Strukturformel würde eher eine ähnliche Wirkung von Acetazolamid und Methazolamid erwarten lassen. Diese unterschiedlichen Wirkungen der Diuretica, die alle durch Hemmung der Carbanhydraseaktivität wirksam sein sollen, lassen verschiedene Deutungen zu.

Einige Befunde sprechen dafür, daß die diuretische Wirkung von Acetazolamid nicht nur auf der Carbanhydrase-Hemmung beruht (SCHWARTZ 1949,

MAREN 1956, PETERS 1960). Möglicherweise beruht auch die diuretische Wirkung von Methazolamid und Nirexon nicht ausschließlich, aber wohl zu einem größeren Teil auf Carbanhydrase-Hemmung. Da die Carbanhydrase-Hemmung anscheinend durch Adrenalektomie abgeschwächt wird (vgl. Veränderungen von Säureausscheidungshemmung nach Adrenalektomie), müßte für Acetazolamid einerseits sowie Methazolamid und Nirexon andererseits verschieden starke, nicht carbanhydrasegebundene diuretische Komponenten angenommen werden. Auf Grund der dargestellten Beeinträchtigung der H^+ -sekretionshemmenden Wirkung der Carbanhydrase-Hemmstoffe durch die Adrenalektomie muß angenommen werden, daß Methazolamid sowie Nirexon und vielleicht auch Acetazolamid die renale Carbanhydrase nur in Anwesenheit der Nebennieren weitgehend hemmen. Die umgekehrte Deutung, daß nämlich die Hemmung der Carbanhydrase in Abwesenheit der Nebennieren keinen oder einen geringeren diuretischen Effekt hat, erscheint weniger wahrscheinlich. Schließlich kann auch nicht ausgeschlossen werden, daß Methazolamid und Nirexon nicht selbst diuretisch wirken, sondern im Organismus eine Biotransformation erfahren, die nur in Gegenwart von Nebennierenrinden-Hormonen erfolgen kann.

Weiter wäre zu überlegen, ob die Veränderungen in der Wasser- und Elektrolytausscheidung bei den nebennierenlosen Ratten nach Behandlung mit Acetazolamid sowie Methazolamid und Nirexon nicht auf eine unterschiedliche Lokalisation des Angriffspunktes in der Niere zurückzuführen wären.

Der distale Tubulus, der den Hauptwirkungsort für Acetazolamid darstellen soll (PITTS, GURD, KESSLER und HIERHOLZER 1958), stünde damit weniger unter dem Einfluß von Nebennierenrinden-Hormonen. Der Wirkungsort für Methazolamid und Nirexon wäre dagegen an dem Abschnitt des Tubulus zu vermuten, der eine ständige Regulation durch die Nebennieren-Inkretion erfahren würde, wobei man den Abschnitt oberhalb vom distalen Tubulus annehmen könnte. Diese Vermutung würde durch die hier vorliegenden Ergebnisse der Behandlung mit den Quecksilber-Diuretica Chlormerodrin und Mersalyl nach Adrenalektomie nicht widerlegt. Bei den nebennierenlosen Ratten war die diuretische, die natriuretische und die kaliuretische Wirkung von Chlormerodrin stark gehemmt. Beim Hund bestehen nun auf Grund moderner Untersuchungen von KESSLER, HIERHOLZER, GURD und PITTS (1958) mit Hilfe der "stop flow"-Methode einige Anhaltspunkte für die Annahme, daß die Quecksilber-Diuretica mehr im proximalen Tubulus wirken. Möglicherweise sind Hemmwirkungen auf den proximalen Tubulus im Gegensatz zu Hemmwirkungen auf den distalen Tubulus mehr von der Gegenwart der

Nebennierenrinden-Hormonen abhängig. Eine Vorbehandlung mit DOCA dagegen hemmte die Hg-Diurese beim Menschen (WESTON 1957), aber nicht beim Hund (FARAH 1952).

Untersuchungen von NICHOLSON (1957) ergaben nach Ausschaltung verschiedener tubulärer Abschnitte der Niere, daß die Hauptlokalisation des Angriffspunktes natriumretinierender Hormone am proximalen Tubulus zu finden sei.

Die Behandlung mit dem Hypophysenhinterlappen-Hormon Oxytocin zeigte bei den nebennierenlosen Ratten im Durstzustand eine Aufhebung der diuretischen und natriuretischen Wirkung. Oxytocin verlor also nach Adrenalektomie seinen Effekt auf die Wasser- und Na^+ -Ausscheidung wie die Quecksilber-Diuretica Chlormerodrin und Mersalyl. Die diuretische Oxytocin-Wirkung ließ sich durch Vorbehandlung mit Cortison nicht wiederherstellen, so daß die Oxytocin-Wirkung möglicherweise auf dem Umweg über eine Hormonausschüttung aus der Nebenniere erklärt werden könnte (PETERS 1959 c).

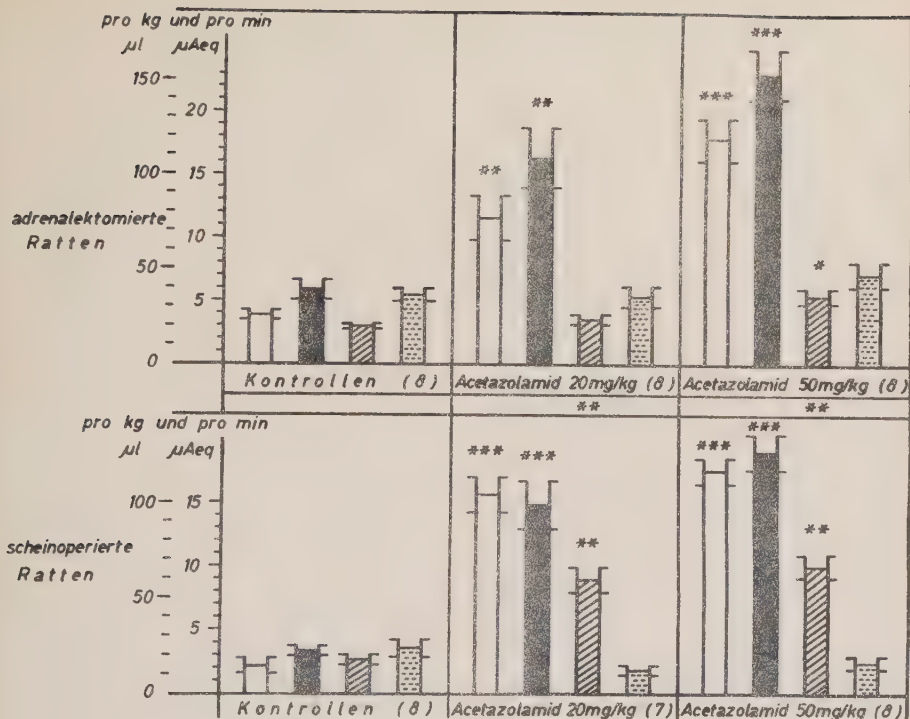


Abb. 1. Einfluß von Acetazolamid auf Wasser- und Elektrolytausscheidung bei adrenalektomierten und scheinoperierten Ratten.

Angegeben sind die Mittelwerte der Wasser- und Elektrolytausscheidungen über eine Harnsammelperiode von 3 Std. nach der Injektion des Diureticum. Diuresen in $\mu\text{g/kg u. min}$; Elektrolytausscheidungen in $\mu\text{Aeq/kg u. min}$. Der Maßstab wurde so gewählt, daß eine Ausscheidung von $0,15 \mu\text{Aeq Na}^+$ oder Cl^- gleich $1,0 \mu\text{l}$ Harn entspricht, so daß bei Ausscheidung einer isotonischen NaCl-Lösung die Säulen für die Wasser-, Na^+ - und Cl^- -Ausscheidung gleich hoch wären. Die Säulen bezeichnen $\bar{x}$, die Haken $s_{\bar{x}}$. Oben in der Abbildung adrenalektomierte Ratten, unten scheinoperierte Ratten. Die Kontrollgruppen erhielten 0,9% NaCl-Lösung. Versuchszahlen für die einzelnen Gruppen in Klammern. Die Signifikanzen der Unterschiede zwischen den mit dem Diureticum behandelten Gruppen und den mit NaCl-Lösung behandelten Kontrollgruppen sind sowohl für die adrenalektomierten Ratten als auch für die scheinoperierten Ratten oberhalb der Säulen mit * = $P < 0,05$, ** = $P < 0,01$ und *** = $P < 0,001$ bezeichnet. Die Sterne, die zwischen den adrenalektomierten und den scheinoperierten Tiergruppen liegen, geben die Signifikanzen der Unterschiede der adrenalektomierten Ratten gegenüber den gleich behandelten scheinoperierten Ratten an.

□ = Diurese, ■ = Na^+ , ▨ = K^+ , ▤ = Cl^- .

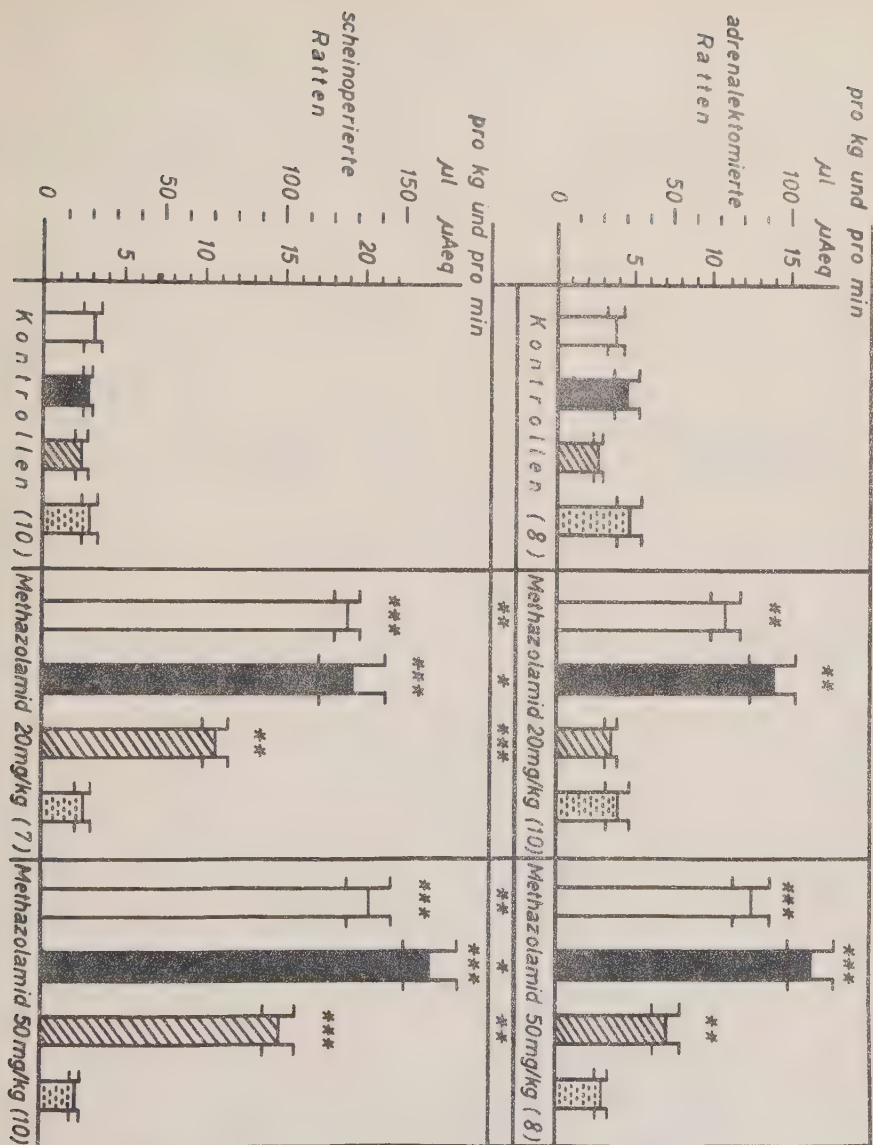


Abb. 2. Einfluß von Methazolamid auf Wasser- und Elektrolytausscheidung bei adrenaletomierten und scheinoperierten Ratten.

Zur Erklärung siehe Abb. 1.



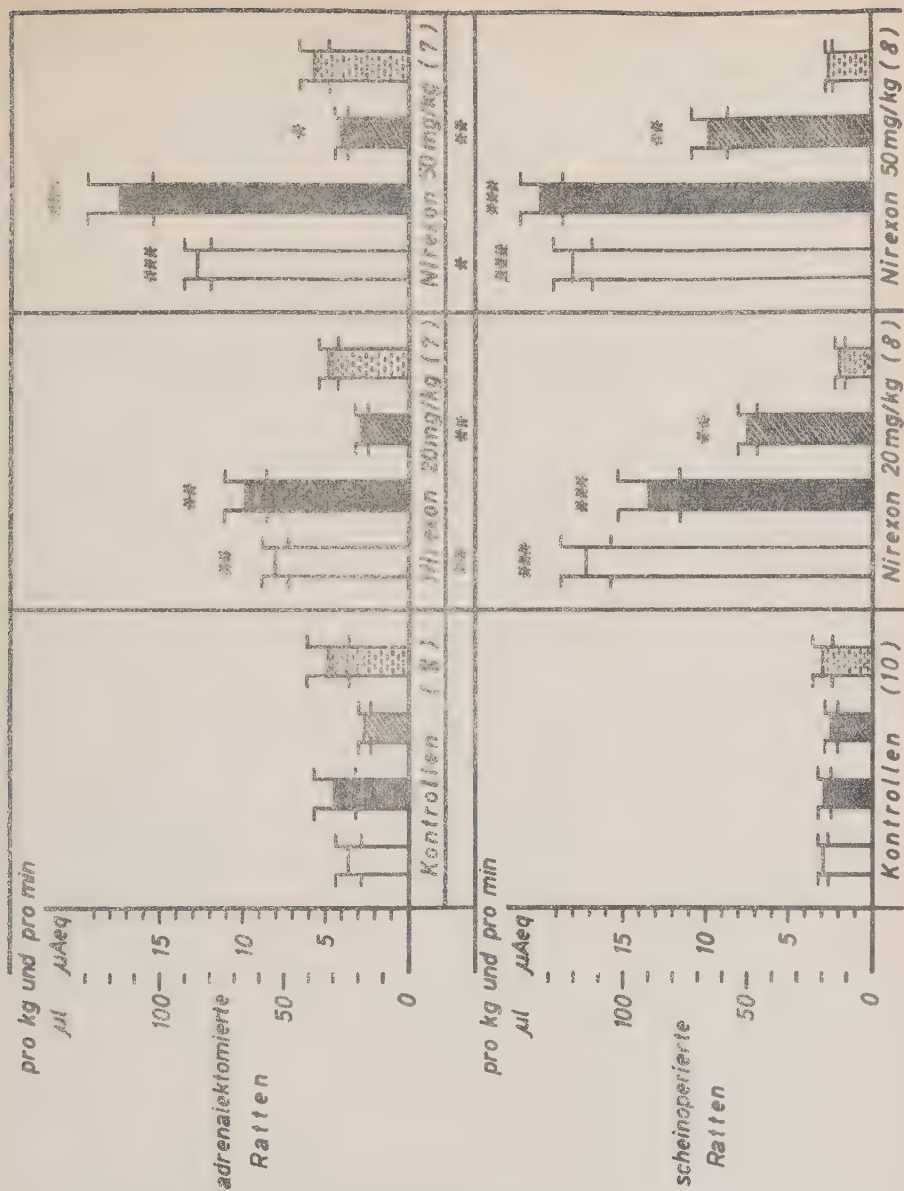


Abb. 3. Einfluß von Nirexon auf Wasser-, Na⁺-, K⁺- u. Cl⁻-Ausscheidung bei adrenaletomierten und scheinoperierten Ratten.

Zur Erklärung siehe Abb. 1.

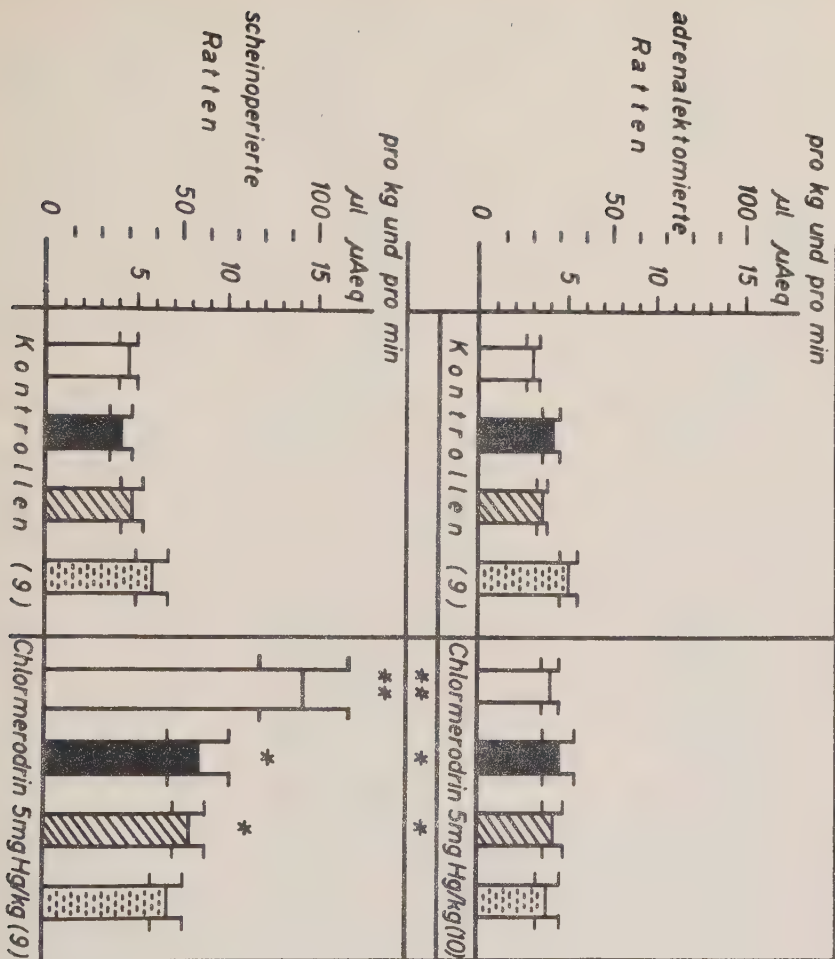


Abb. 4. Einfluß von Chlormerodrin auf Wasser-, Na^+ -, K^+ - u. Cl^- -Ausscheidung bei adrenalektomierten und scheinoperierten Ratten. 1. Harnsammelperiode.

Zur Erklärung siehe Abb. 1.

Die Signifikanz der Unterschiede der jeweiligen Gruppen der 2. Harnsammelperiode entsprechen annähernd den Werten der 1. Harnsammelperiode und sind deshalb hier nicht angeführt.

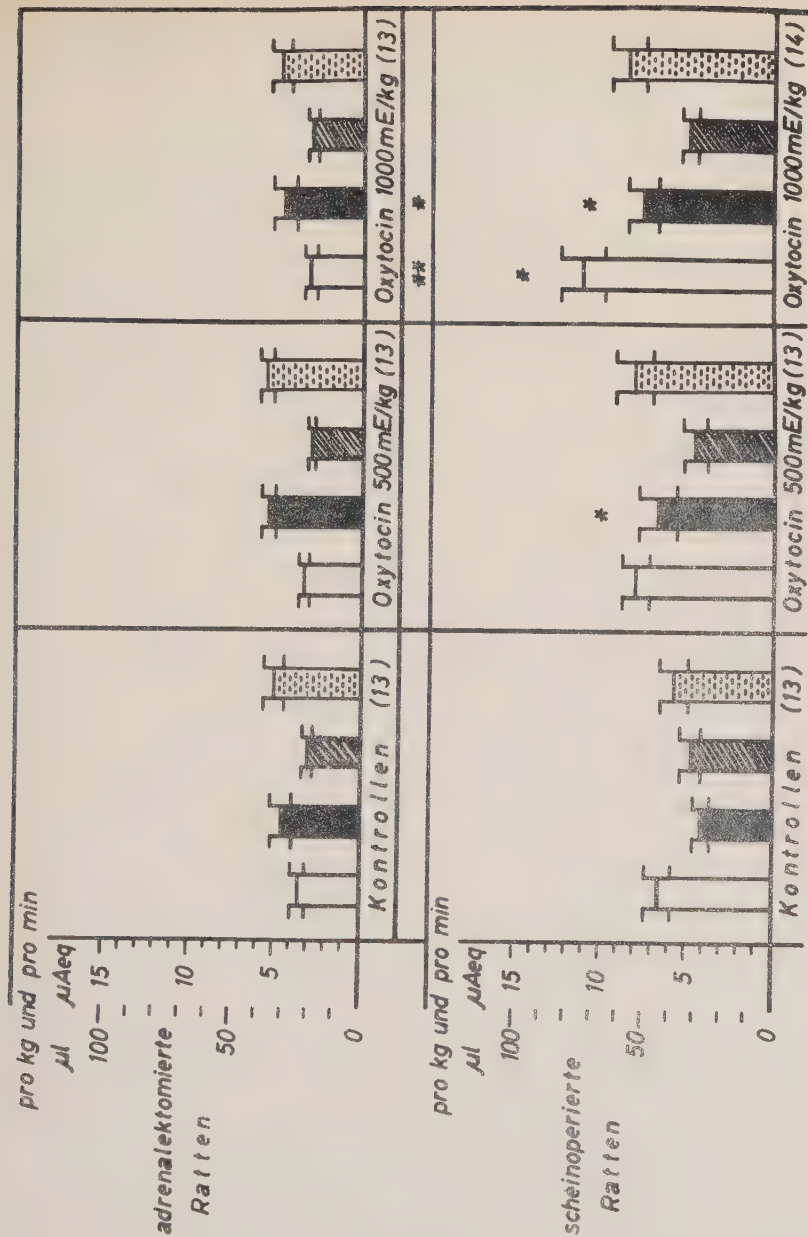


Abb. 5. Einfluß von Oxytocin auf Wasser-, Na⁺-, K⁺- u. Cl⁻-Ausscheidung bei adrenalektomierten und scheinoperierten Ratten.

Zur Erklärung siehe Abb. 1.

	Kontrollen	Acetazolamid 20 mg/kg	Acetazolamid 50 mg/kg
adrenalektomierte Ratten	0,5 $\pm$ 0,1 (8)	0,2 [*] $\pm$ 0,02 (8)	0,3 $\pm$ 0,03 (8)
scheinoperierte Ratten	1,1 $\pm$ 0,2 (8)	0,6 $\pm$ 0,10 (7)	0,5 [*] $\pm$ 0,10 (8)

Tab. 1. NH_4^+ -Ausscheidung im Harn adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Acetazolamid.

Angegeben sind die Mittelwerte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ über eine Harnsammelperiode von 3 Std. nach der Injektion. Alle Ausscheidungen in $\mu\text{Aeq/kg u. min}$, oben in der Tabelle für adrenalektomierte Ratten, unten für scheinoperierte Ratten. Die Kontrollgruppen erhielten 0,9% Na Cl-Lösung. Versuchszahlen der einzelnen Gruppen in Klammern. Die Signifikanzen der Unterschiede zwischen den mit dem Diureticum behandelten Gruppen und den Kontrolltieren sind bei den betreffenden Werten mit * = $P < 0,05$, ** = $P < 0,01$, *** = $P < 0,001$ bezeichnet. Sterne, die zwischen den adrenalektomierten und den scheinoperierten Tiergruppen liegen, geben die Signifikanzen der Unterschiede der adrenalektomierten Ratten gegenüber den gleichbehandelten scheinoperierten Ratten an.

	Kontrollen	Acetazolamid 20 mg/kg	Acetazolamid 50 mg/kg
adrenalektomierte Ratten	- 0,2 $\pm$ 0,1	- 2,1 ^{***} $\pm$ 0,2	- 3,4 ^{***} $\pm$ 0,4
		*	
scheinoperierte Ratten	+ 0,06 $\pm$ 0,1	- 3,5 ^{***} $\pm$ 0,4	- 3,7 ^{***} $\pm$ 0,2

Tab. 2. Säureausscheidung im Harn adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Acetazolamid.

Zur Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Methazolamid 20 mg/kg	Methazolamid 50 mg/kg
adrenalektomierte Ratten	$0,65 \pm 0,07$ (8)	*** $0,15 \pm 0,03$ (10)	*** $0,24 \pm 0,06$ (8)
scheinoperierte Ratten	$1,23 \pm 0,12$ (10)	** $0,62 \pm 0,09$ (7)	** $0,71 \pm 0,09$ (10)

Tab. 3. NH_4^+ -Ausscheidung im Harn adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Methazolamid.

Zur Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Methazolamid 20 mg/kg	Methazolamid 50 mg/kg
adrenalektomierte Ratten	$+ 0,14 \pm 0,12$	*** $- 2,00 \pm 0,15$	*** $- 2,82 \pm 0,26$
		**	**
scheinoperierte Ratten	$+ 0,30 \pm 0,10$	*** $- 3,80 \pm 0,35$	*** $- 5,18 \pm 0,27$

Tab. 4. Säureausscheidung adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Methazolamid.

Zur Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Nirexon 20 mg/kg	Nirexon 50 mg/kg
adrenalektomierte Ratten	$0,66 \pm 0,07$ (8)	$0,35 \pm 0,04$ (7) *	$0,40 \pm 0,10$ (7)
scheinoperierte Ratten	$1,30 \pm 0,13$ (10)	$0,90 \pm 0,20$ (8)	$0,7 \pm 0,09$ (8) *

Tab. 5. NH_4^+ -Ausscheidung adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Nirexon.

Zur Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Nirexon 20 mg/kg	Nirexon 50 mg/kg
adrenalektomierte Ratten	$+ 0,1 \pm 0,10$	$- 1,4 \pm 0,2$ **	$- 2,2 \pm 0,4$ ***
scheinoperierte Ratten	$+ 0,3 \pm 0,16$	$- 3,7 \pm 0,5$ ***	$- 5,2 \pm 0,4$ ***

Tab. 6. Säureausscheidung adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Nirexon.

Zur Erklärung siehe Tab. 1.

		Kontrollen	Chlormerodrin 5 mg Hg/kg
adrenalektomierte Ratten	1. bis 3. Std.	0,61 $\pm$ 0,09 (9)	0,33 [*] $\pm$ 0,05 (10)
	4. bis 9. Std.	0,67 $\pm$ 0,13 (9)	0,16 ^{**} $\pm$ 0,03 (10)
scheinoperierte Ratten	1. bis 3. Std.	1,41 $\pm$ 0,20 (9)	0,93 [*] $\pm$ 0,13 (9)
	4. bis 9. Std.	1,46 $\pm$ 0,26 (9)	0,78 [*] $\pm$ 0,06 (9)

Tab. 7. NH_4^+ -Ausscheidung im Harn adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten unter dem Einfluß von Chlormerodrin.

Mittelwerte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in $\mu\text{Aeq/kg u. min.}$ über 2 Harnsammelperioden: 1. - 3. Std. und 4. - 9. Std. nach Injektion.

Zur weiteren Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Chlormerodrin 5 mg Hg/kg
adrenalektomierte Ratten	+ 0,04 $\pm$ 0,06	- 0,25 [*] $\pm$ 0,05
scheinoperierte Ratten	+ 1,30 $\pm$ 0,15	- 0,44 [*] $\pm$ 0,15

Tab. 8. Einfluß von Chlormerodrin auf die Säureausscheidung bei adrenalektomierten und scheinoperierten Ratten.

Harnsammlung von der 1. - 3. Std. nach Versuchsbeginn.

Zur weiteren Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Mersalyl 5 mg Hg/kg
adrenalektomierte Ratten	20,2 $\pm$ 3,0 (10)	32,3 [*] $\pm$ 5,0 (8)
		[*]
scheinoperierte Ratten	33,8 $\pm$ 5,8 (12)	72,2 ^{**} $\pm$ 7,3 (12)

Tab. 9. Einfluß von Mersalyl auf die Wasserausscheidung adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten.

Mittelwerte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ in $\mu\text{l/kg u. min.}$ Die Harnsammlung erfolgte von der 1. - 3. Std.

Zur weiteren Erklärung siehe Tab. 1.

	Kontrollen	Mersalyl 5 mg Hg/kg
adrenalektomierte Ratten	0,81 $\pm$ 0,11	0,22 ^{**} $\pm$ 0,06
scheinoperierte Ratten	1,40 $\pm$ 0,12	1,20 $\pm$ 0,07

Tab. 10. NH_4^+ -Ausscheidung adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten über die 2. Harnsammelperiode (4.-9. Std.) nach der Mersalyl-Injektion.

Zur weiteren Erklärung vergleiche Tab. 1.

	Kontrollen	Mersalyl 5 mg Hg/kg
adrenalektomierte Ratten	+ 1,02 $\pm$ 0,15	+ 0,70 $\pm$ 0,13
		^{**}
scheinoperierte Ratten	+ 1,38 $\pm$ 0,14	+ 2,74 ^{**} $\pm$ 0,30

Tab. 11. Säureausscheidung adrenalektomierter und scheinoperierter Ratten über die 2. Harnsammelperiode (4.-9. Std.) nach der Mersalyl-Injektion. Zur weiteren Erklärung vergleiche Tab. 1.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von 3 verschiedenen Gruppen von Diuretica auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung (Na^+ , K^+ , Cl^- , NH_4^+ u. H^+) wurde bei durstenden adrenaletomierten Ratten untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denjenigen scheinoperierter Kontrolltiere, die unter den gleichen Versuchsbedingungen gehalten wurde, verglichen.

In die Gruppe der Carbanhydrase-Hemmer gehören Acetazolamid, Methazolamid und Nirexon, die jeweils in Dosierungen von 20 u. 50 mg/kg i.v. gegeben wurden. Die Wirkungsdauer dieser Diuretica erstreckte sich bei den adrenaletomierten Ratten sowie bei den Kontrolltieren nur von Beginn der Injektion bis zur 3. Std. nach der Injektion.

Acetazolamid bewirkte bei den nebennierenlosen Ratten außer einer abgeschwächten Kaliurese und einer geringer gehemmten Säureausscheidung nach der Dosis von 50 mg/kg keine anderen von den scheinoperierten Kontrolltieren abweichenden Befunde.

Die kaliuretische Wirkung von Methazolamid und Nirexon war ebenfalls nach Adrenaletomie abgeschwächt und die Säureausscheidung in der Dosierung von 20 u. 50 mg/kg weniger herabgesetzt. Besonders auffällig war die gleichzeitige Hemmung der diuretischen und bei Methazolamid auch der natriuretischen Wirkung nach Ausfall der Nebennierenrinden-Inkretion.

Die Quecksilber-Diuretica Chlormerodrin und Mersalyl waren nur in der Dosis von 5 mg Hg/kg wirksam, nicht in der Dosis von 2 mg Hg/kg. Die Wirkungsdauer erstreckte sich bei den scheinoperierten Kontrolltieren über beide Harnsammelperioden - von der 1. bis 3. Std. und der 4. bis 9. Std. nach der i.v. Injektion.

Bei den nebennierenlosen Tieren war die diuretische, natriuretische und kaliuretische Wirkung von Chlormerodrin in beiden Harnsammelperioden vollständig aufgehoben.

Die diuretische Wirkung von Mersalyl war nach Adrenaletomie von Beginn des Versuches bis zur 3. Std. nach der Injektion abgeschwächt, dagegen in der 4. bis 9. Std. nach der Injektion ganz aufgehoben.

Chlormerodrin und besonders Mersalyl erwiesen sich als stark toxisch für die nebennierenlosen Tiere.

Untersuchungen mit dem synthetischen Oxytocin (500 und 1 000 mE/kg s.c.) zeigten bei den adrenaletomierten Ratten eine vollständige Aufhebung der diuretischen und der natriuretischen Wirkung.

Anschließend wurden mögliche Deutungen für die unterschiedliche Wirkung der Carbanhydrase-Hemmer bei nebennierenlosen Ratten besprochen. Weiterhin wurde versucht, mögliche Beziehungen zwischen Wirkung und Angriffspunkt sowohl der Diuretica als auch der Nebennierenrinden-Hormone zu erklären.

L I T E R A T U R

BRUNNER, H., G. KUSCHINSKY u. G. PETERS:

Der Einfluß von Oxytocin auf die renale Wasser- und Salzausscheidung der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak., 228, 457 (1956).

BRUNNER, H.: Renale Wasser- und Elektrolytausscheidung durstender Ratten innerhalb von 32 Stunden nach einmaliger intravenöser Gabe von Chlormerodrin oder Mersalyl. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak., 236, 521 (1959).

CLARK u. LUBS, zitiert bei J. R. GEIGY

A. G. Basel: Wissenschaftliche Tabellen (1955).

CROXATTO, H., R. ROSAS, E. ZAMORANO and J. GONZALEZ:

The activity of oxytocin upon diuresis and natriuresis in hypophysectomized and adrenalectomized rats. Abst. of Commun., XX. International Physiological Congress, Brüssel 1956.

EISEN, V. D.: Stimulation of renal potassium excretion in the adrenalectomized rat. J. Physiol., 126, 47 P - 48 P (1954).

FARAH, A. N.: Effects of desoxycorticosterone and adreno-corticotrophic hormone on mercurial diuresis. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 80, 295 (1952).

HAMWI, G. J. and D. B. BROWN: The effects of carbonic anhydrase inhibitor in Addison's disease. Arch. Int. Med., 97, 778 (1956).

HENDERSON, L. J. and W. W. PALMER:

The determination of titratable acidity in urine. J. of Biol. Chem., 17, 305 (1914).

KESSLER, R. H., K. HIERHOLZER, R. S. GURD and R. F. PITTS:

Localization of diuretic action of chlormerodrin in the nephron of the dog. Amer. J. Physiol., 194, 540 (1958).

KUSCHINSKY, G. u. H. LANGECKER:

Eine mercurimetrische Bestimmung des Chlorids im Harn. Biochem. Z., 318, 164 (1947).

- MADSON, P.: The effect of the carbonic anhydrase inhibitor diamox on urine electrolytes in normal and adrenalectomized dogs. *Acta Phys. Scand.*, 31, 28 (1954).
- MAREN, T. H.: Carbonic anhydrase inhibition V:
N⁵-substituted 2 acetyl amino - 1,3,4 - thiadiazole - 5 - sulfonamide:
Metabolic conversions and use as control substances. *J. Pharmac. a. Exper. Ther.*, 117, 385 (1956).
- MAREN, T. H., B. G. WADSWORTH, E. K. YALE and L. G. ALONSO:
Carbonic anhydrase inhibition. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 95, 277 (1954).
- NATZSCHKA, J.: Der Einfluß von Corticoiden auf die Wirkung der Diuretica.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak., 236, 184 (1959).
- NICHOLSON, T. F.: *Can. J. Biochem. and Physiol.*, 35, 641 (1957), zitiert bei E. E. SELKURT: *Kidney, water and electrolyte metabolism. Annual Review of Physiology*, 21, 117 (1959).
- OLEWINE, D. A. and J. H. PERLMUTT:
Renal response to diamox at several intervals after adrenalectomy. *Fed. Proc.*, 16, 97 (1957).
Renal response to carbonic anhydrase inhibitor in water loaded intact and adrenalectomized rats. *Amer. J. Physiol.*, 192, 592 (1958).
- PERLMUTT, J. H. and D. A. OLEWINE:
Alteration of renal response to carbonic anhydrase inhibitor by synthetic adrenal steroids. *Amer. J. Physiol.*, 195, 142 (1958).
- PETERS, G.: Der Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung bei adrenalectomierten und normalen Ratten nach Gabe von Wasser oder isotonischer Na Cl-Lösung und im Durst. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 235, 155 (1959 a).
Aufnahme und renale Ausscheidung von Wasser und Salzen bei freiem Nahrungs- und Trinkflüssigkeitsangebot; ihre Beeinflussung durch Adrenalectomie und Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 235, 205 (1959 b).
Nebennieren und renale Oxytocin-Wirkungen bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 235, 335 (1959 c).

Nebennierenrinden-Inkretion und Wasser- und Elektrolyt-Haushalt. Befunde und Deutungen.

Leipzig: Thieme 1960 (im Druck)

PITTS, R. F. : Effects of adrenal cortical hormones on renal function. Transactions of the Third Conference, Nov. 1951, New York, Josiah Macy, Jr. Foundation Publications 1952, p. 11; zitiert bei G. J. HAMWI and D. B. BROWN.

PITTS, R. F. , R. S. GURD, R. H. KESSLER and K. HIERHOLZER:
Localization of acidification of urine, potassium and ammonia secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. Amer. J. Physiol., 194, 125 (1958).

RUBACKY, E. P. , C. F. MORGAN and W. L. HOWELL:
Some effects of mercaptomerin sodium in intact and adrenalectomized rats. J. Pharmac. a. Exp. Therap., 110, 44 (1954).

SCHWARTZ, W. B. : The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. New Engl. J. Med., 240, 173 (1949).

STEINITZ, K. : Methoden des klinisch-chemischen Laboratoriums. Istanbul 1942.

SNEDECOR, G. W. : Statistical Methods applied to experiments in agriculture and biology. Ames, Iowa: The Iowa State College Press 1950.

WESTON, R. E. : The mode and mechanism of mercurial diuresis in normal subjects and edematous cardiac patients. Ann. New York, Acad. Sci., 65, 576 (1957).

LEBENS LAUF

Am 2. 3. 1929 wurde ich in Bremen geboren. In dem Wohnort meiner Eltern, in Syke, besuchte ich die Grundschule und anschließend die Mittelschule. 1946 wurde ich in der "Oberschule in Aufbauform an der Hamburgerstraße" in Bremen aufgenommen, die ich 1949 mit dem Abitur verließ. Danach begann ich eine dreijährige Ausbildung als Krankenschwester in England, die ich 1952 mit dem britischen Staatsexamen abschloß. Im Mai 1953 bestand ich den I. Teil des Hebammenexamens in England. Im Sommer-Semester 1953 begann ich mein medizinisches Studium in Mainz, wo ich nach 5 vor-klinischen Semestern im November 1955 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem klinischen Semester in Mainz wechselte ich im Sommer-Semester 1956 nach der Universität in Würzburg über. Vom Winter-Semester 1956/57 bis zum W.-S. 1958/59 setzte ich mein Studium an der Universität in Mainz fort und bestand hier im Juni 1959 das medizinische Staats-examen.

GESAMTHERSTELLUNG:
DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

